

# Landelijk Indicatie Protocol Protonen Therapie

## NEURO-ONCOLOGISCHE TUMOREN (Standaardindicatie)

*Landelijk Platform Protonentherapie (LPPT) / Landelijk Platform  
Radiotherapie Neuro-oncologie (LPRNO)*

25 juni 2018

<b>Vastgesteld in LPRNO</b>	14 april 2018
<b>Toegestuurd aan ZiN</b>	25-06-2018
<b>Goedgekeurd door ZiN</b>	09-07-2019

## Inhoudsopgave

1	Inleiding	3
2	Omschrijving patiëntengroep	5
3	Standaard behandeling	6
4	Effectiviteit van de behandeling	7
5	Neurocognitieve functiestoornissen als gevolg van de behandeling	9
5.1	Inleiding .....	9
5.2	Neurocognitief functioneren in glioom patiënten .....	9
5.3	Effect van radiotherapie op neurocognitief functioneren in glioom patiënten .....	10
5.4	Overige factoren.....	11
5.4.1	Leeftijd .....	11
5.4.2	Specifieke hersenstructuren .....	11
5.5	Conclusies .....	12
6	Uitkomsten bestralingstechniek vergelijking	13
6.1	Inleiding.....	13
6.2	Diffuse gliomen .....	13
6.2.1	Beschrijving doelvolumen en dosis.....	13
6.2.2	Beschrijving bestralingstechnieken.....	14
6.2.3	Uitkomsten techniek vergelijking diffuse gliomen.....	15
6.3	Neuro-oncologische tumoren met beperkt volume .....	16
6.3.1	Beschrijving doelvolumen en dosis.....	16
6.3.2	Beschrijving stereotactische bestralings techniek.....	16
6.3.3	Uitkomsten techniek vergelijking tumoren van beperkte grootte .....	17
6.4	Conclusies .....	18
7	Aanvullende overwegingen	19
7.1	Protonen indicatie bij het meningeoom.....	19
7.2	Shared decision making .....	19
8	Indicatie protonen therapie	20
9	Prospectieve dataregistratie van behandeluitkomsten	22
10	Literatuur	23

## 1 Inleiding

In dit landelijk indicatieprotocol staat beschreven welke patiënten met een neuro-oncologische tumor in aanmerking komen voor protonentherapie.

De werkgroep *Selectie Landelijk Indicatie Protocol Neuro-oncologische tumoren* (LPRNO) heeft eerst een PubMed-search verricht ter identificatie van artikelen die rapporteren over NTCP-modellen voor radiatie-geïnduceerde toxiciteit na bestraling van neuro-oncologische tumoren. Deze publicaties zijn door de leden van de werkgroep geëvalueerd aan de hand van een checklist die is afgeleid van de TRIPOD-checklist.<sup>1</sup> Op basis hiervan zijn de artikelen geclassificeerd volgens de TRIPOD-criteria, is vervolgens van ieder artikel het evidentie niveau bepaald en is tot slot aangegeven of het gepubliceerde NTCP-model geschikt was voor model-based selectie. De uitkomst van deze review was dat er voor deze groep patiënten geen NTCP-modellen beschikbaar zijn die gebruikt kunnen worden voor model-based selectie.<sup>2</sup>

Op basis hiervan hebben de leden van het LPRNO gekozen voor een andere benadering waarbij op basis van de beschikbare literatuur gekeken is bij welke patiënten met een neuro-oncologische tumor protonentherapie de meest aangewezen bestralingstechniek is.

Onder de neuro-oncologische tumoren worden alle tumoren van het centrale zenuwstelsel, hersenvliezen en van andere direct aangrenzende structuren (onder andere de hypofyse) gerekend. De diffuse gliomen (het astrocytoom en oligodendroglioom) vormen de grootste groep primaire, intrinsieke hersentumoren op de (jong) volwassen leeftijd. In dit protocol wordt de patiëntengroep met een diffuus glioom in de grote hersenen uitvoerig beschreven, d.w.z. de prognose en standaardbehandeling, waaronder de rol van de radiotherapie.

De belangrijkste winst van protonen therapie is een dosisreductie in de hersenen buiten het doelvolumen. Het verschil in dosisverdeling wordt geïllustreerd aan de hand van een aantal casus waarbij een planningsvergelijking tussen fotonen en protonen is verricht. Naast diffuse gliomen komen er diverse andere vormen van primaire hersentumoren voor, zoals ependymomen, intracraniële kiemceltumoren, verschillende benigne hersentumoren, waarvoor dezelfde overwegingen gelden. Voor de patiëntengroep met een meningeoom, een tumor uitgaande van de hersenvliezen, gelden aanvullende overwegingen.

Op basis van de beschikbare literatuur is het aannemelijk dat minder stralingsdosis op de hersenen leidt tot minder neurocognitieve functiestoornissen op de lange termijn. Aangezien deze functiestoornissen pas na 5-10 jaar tot uiting komen, is dit vooral relevant voor patiënten met een hersentumor met een relatief gunstige prognose. De hersenen zijn op jongvolwassen leeftijd nog niet volledig uitontwikkeld, en de neurocognitieve functie vertoont in deze levensfase een stijgende lijn. Uit gegevens van patiënten die op de kinderleeftijd zijn bestraald, is bekend dat de nog ontwikkelende hersenen kwetsbaarder zijn voor schade en dat de klinische gevolgen meer uitgesproken zijn. Derhalve hebben jongvolwassen patiënten met een hersentumor met een gunstige prognose het hoogste risico op stralingsgeïnduceerde neurocognitieve functiestoornissen.

Op dit moment zijn er geen NTCP-modellen beschikbaar die kunnen worden gebruikt voor een betrouwbare inschatting van de kans op stralingsgeïnduceerde neurocognitieve functiestoornissen op lange termijn bij individuele patiënten. De reden hiervoor is gerelateerd aan de complexiteit van het meten van neurocognitieve functies en de lange latentietijd. Duidelijk is echter wel dat een aanzienlijk deel van de patiënten meer dan 10 jaar na de bestraling, evidente neurocognitieve functiestoornissen heeft.

Neurocognitieve functiestoornissen zijn zeer ingrijpend en hebben niet alleen een negatief effect op de kwaliteit van leven en mate van zelfstandigheid van de patiënt zelf, maar ook op die van de naasten. Afhankelijk van de leeftijd van de patiënt kunnen er problemen ontstaan met het onafhankelijk worden van ouders, relatieproblematiek en de invulling van de eigen ouderrol.

Het afgelopen jaar is er onder de beroepsgroep van radiotherapeut-oncologen met expertise in de behandeling van neuro-oncologische tumoren (het Landelijk Platform Radiotherapie Neuro-Oncologie: LPRNO) gediscussieerd over de indicaties voor protonentherapie bij patiënten met neuro-oncologische tumoren. Op basis van patiënt- en tumor-kenmerken kan een patiëntengroep gedefinieerd worden met een zeer gunstige prognose die een relatief hoog risico hebben op het ontwikkelen van straling geïnduceerde neurocognitieve functiestoornissen. Voor deze groep is het daarom relevant om onnodige straling dosis op de hersenen zoveel mogelijk te voorkomen. Op basis van deze overwegingen heeft het LPRNO geconcludeerd dat voor deze patiëntengroep protonentherapie als standaard moet worden beschouwd, op voorwaarde dat met protonentherapie een dosisvoordeel in de hersenstructuren kan worden bereikt ten opzichte van de meest optimale fotonentechniek. Bij elke patiënt die voor protonentherapie verwezen wordt zal derhalve door middel van een 'quality check' het dosisverschil geobjectiveerd worden, dit in tegenstelling tot de planningsvergelijking die wordt gehanteerd voor de model-based indicaties, waarin het verschil in dosis wordt vertaald naar een verschil in NTCP. Doorgaans betreft het alle tumoren die niet voor stereotactische, hoog precisie behandeling in aanmerking komen.

De onderbouwing voor de standaardindicatie protonentherapie voor hersentumoren is in dit indicatieprotocol hoofdzakelijk uitgewerkt voor gliomen, de belangrijkste vertegenwoordiger van deze patiëntengroep, waarover de meeste literatuur beschikbaar is. Dit sluit andere tumor entiteiten met gelijke kenmerken niet uit. Waar relevant zijn aanvullende overwegingen binnen dit document toegevoegd zodat de inhoud van toepassing is voor alle intracranieële neuro-oncologische tumoren.

## 2 Omschrijving patiëntengroep

Diffuse gliomen vormen de grootste groep van primaire, intrinsieke, hersentumoren. In Nederland wordt bij ongeveer 1100 patiënten per jaar de diagnose glioom gesteld.<sup>3,4</sup> Deze tumoren kunnen in principe in het gehele centrale zenuwstelsel ontstaan (grote hersenen, kleine hersenen, hersenstam en ruggenmerg), met een duidelijke voorkeur voor de grote hersenen. Histomorfologisch kunnen de diffuse gliomen geclassificeerd worden als glioblastomen, astrocytomen en oligodendrogliomen. Op basis van de maligniteitsgraad vindt aanvullende subtypering plaats, waarbij graad I tumoren een indolent gedrag vertonen en graad IV tumoren het meest agressieve gedrag.<sup>5</sup>

Een overzicht over de epidemiologie, demografie en klinische presentatie van gliomen wordt gegeven in een publicatie van de Deense Nationale Neuro-Oncologie Registratie.<sup>6</sup> De belangrijkste resultaten zijn samengevat in tabel 1.

**Tabel 1: Samenvatting van belangrijkste resultaten met betrekking tot de epidemiologie, demografie en klinische presentatie van gliomen uit Rasmussen et al 2017.**

		Graad I (%)	Graad II (%)	Graad III (%)	Graad IV (%)
<b>Incidentie (tov totaal)</b>		2.1	12.8	14.5	70.6
<b>Leeftijd</b>	< 40 jaar	60	43	17	3
	40-60 jaar	27	39	35	29
	> 60 jaar	13	18	48	68
<b>Performace status</b>	0-1	82	87	79	69
	2	15	10	14	20
	3-4	3	3	7	11
<b>Symptomatie</b>	Focaal	50	34	55	72
	Epilepsie	25	58	45	24
	Cognitief	13	24	41	48
	Hoofdpijn	43	22	30	38

De incidentie van graad I – II - III gliomen is relatief laag en omvat ongeveer 30% van de totale gliomen incidentie. Het betreft ongeveer 330 patiënten per jaar in Nederland.<sup>7</sup> Een groot deel van de patiënten met een graad I – II glioom zijn bij diagnose relatief jong, hebben een goede performance status en hebben goede neurologische en neurocognitieve functies ten tijde van de diagnose. Patiënten met hooggradige gliomen zijn over het algemeen ouder en presenteren zich bij diagnose vaker met neurologische en neurocognitieve problemen.

**De patiëntengroep waar dit protocol op van toepassing is, is de totale volwassen populatie (geen leeftijdsgrens) met 1) een neuro-oncologische tumor met gunstige prognose, i.e. meer dan 50% 10-jaars overleving (paragraaf 4); en 2) een gunstige klinische uitgangssituatie (algemene performance, neurologisch en neurocognitief functioneren); en 3) geen voorkeur voor stereotactische radiotherapie (paragraaf 6). Het betreft naar schatting ongeveer 100 patiënten in Nederland per jaar.**

### 3 Standaard behandeling

Patiënten met een graad I glioom kunnen met chirurgie alleen gecureerd worden. Er zijn enkele situaties waarbij er een indicatie voor radiotherapie bestaat. Meestal gaat het in deze gevallen om situaties waarin de chirurgische mogelijkheden beperkt zijn, of een recidiverende en/of progressieve tumor ondanks maximale chirurgie.

Bij patiënten met een graad II glioom werd tot voor kort na chirurgische behandeling een afwachtend beleid gevoerd tenzij er ongunstige kenmerken waren (leeftijd, pathologie, tumor grootte en uitbreiding, symptomatologie). Dit standaard beleid is vastgesteld naar aanleiding van de in de jaren 90 gepubliceerde EORTC 22845 resultaten, waaruit bleek dat de timing van de radiotherapie (vroeg of laat) op de overleving geen effect had.<sup>8</sup>

Na de publicatie van de resultaten van de RTOG 9802 studie in 2016 is deze strategie drastisch veranderd.<sup>9</sup> Deze studie, waarin direct postoperatieve radiotherapie met postoperatieve radiotherapie en chemotherapie werd vergeleken, toonde een significante overlevingswinst van meer dan 5 jaar voor de gecombineerde behandeling. Op basis van de resultaten van deze gerandomiseerde studie is het standaard beleid voor patiënten met een graad II glioom veranderd, waarbij de timing van de radiotherapie is verschoven naar de direct postoperatieve fase met aanvullende chemotherapie. De landelijke richtlijn is met betrekking tot dit punt momenteel in revisie.<sup>4</sup>

Patiënten met een graad III glioom worden direct postoperatief bestraald.<sup>4</sup> Ook in deze patiëntengroep is een voordeel aangetoond van aanvullende chemotherapie.<sup>10-12</sup>

## 4 Effectiviteit van de behandeling

Graad I gliomen worden in opzet curatief behandeld, ook als er een indicatie voor radiotherapie is, en kent dus een gunstige prognose.

De prognose (overleving) van graad II - III glioom patiënten varieert sterk. Er zijn verschillende studies waarin een aantal prognostische factoren in deze patiënten populatie zijn vastgesteld.<sup>13-16</sup> De resultaten van deze studies zijn samengevat in tabel 2.

**Tabel 2: Resultaten van multivariaat geanalyseerde en gevalideerde prognostische factoren in graad II-III glioom patiënten.**

		HR constructie set	HR validatie set	Referentie
<b>Leeftijd</b>	> 40 jaar	1.26 (1.06 - 1.48)	1.43 (1.17 - 1.74)	Pignatti 2002
	> 40 jaar	1.26 (0.96 - 1.65)	1.31 (1.01 - 1.70)	Youland 2013
	> 50 jaar	1.96 (1.47 - 3.77)		Chang 2008
<b>Histologisch subtype</b>	astrocytoom	1.30 (1.08 - 1.56)	1.46 (1.18 - 1.82)	Pignatti 2002
	astrocytoom	1.96 (1.43 - 2.69)	2.08 (1.56 - 2.76)	Gorlia 2013
	astrocytoom	1.23 (0.92 - 1.64)	1.99 (1.47 - 2.66)	Youland 2013
<b>Tumor diameter</b>	> 4 cm	3.43 (1.43 - 8.06)		Chang 2008
	> 5 cm	1.74 (1.25 - 2.43)	1.58 (1.22 - 2.05)	Gorlia 2013
	> 5 cm	1.79 (1.25 - 2.56)	1.49 (0.98 - 2.25)	Youland 2013
	> 6 cm	1.39 (1.16 - 1.66)	1.23 (1.02 - 1.50)	Pignatti 2002
<b>Tumor lokatie en uitbreiding</b>	over middenlijn	1.37 (1.15 - 1.63)	1.43 (1.11 - 1.84)	Pignatti 2002
	eloquente lokatie	4.12 (1.71 - 10.42)		Chang 2008
	totale resectie	0.46 (0.32 - 0.65)	0.61 (0.43 - 0.86)	Youland 2013
<b>Klinische presentatie</b>	focale klachten	1.35 (1.13 - 1.62)	1.29 (1.02 - 1.63)	Pignatti 2002
	focale klachten	1.51 (1.22 - 1.86)	1.46 (1.22 - 1.75)	Gorlia 2013
	sub optimale performance	3.53 (1.56 - 8.00)		Chang 2008

Uit dit overzicht blijkt dat er een aantal gunstige prognostische factoren voor de overleving zijn die consistent in verschillende studies worden teruggevonden. Dit zijn: 1) een jonge leeftijd; 2) een kleiner tumorvolume; en 3) een tumorlocatie en/of tumoruitbreiding die de chirurgische opties of het klinisch beeld bij de patiënt niet negatief beïnvloeden. Het is op dit moment niet duidelijk wat de prognostische waarde is van deze factoren in combinatie met de moleculaire factoren die hieronder worden besproken.

Naast deze klinische prognostische factoren is het, met de ontwikkeling van de moleculaire pathologie, voor gliomen steeds duidelijker geworden dat het moleculaire profiel van de tumor een belangrijke prognostische betekenis heeft. In de laatste versie van de WHO-classificatie voor gliomen [Louis 2016] is de classificatie nu gebaseerd op zowel traditionele histomorfologische als moleculaire kenmerken. Voor de graad II en III gliomen zijn gunstige prognostische kenmerken een 1p/19q co-deletie en een gemuteerde IDH 1/2 status.

In de grote gerandomiseerde studies waarin graad II en III gliomen zijn geïncludeerd, is de moleculaire status van de tumor niet prospectief bepaald. Post-hoc bepalingen en analyses zijn gepubliceerd van 3 studies die een behandelarm hebben met chemo-radiotherapie.<sup>9-11</sup> In tabel 3 zijn de resultaten met betrekking tot de overleving uit deze studies samengevat.

**Tabel 3: Overleving van verschillende graad II – III subtypes met de huidige standaard behandeling van chemo-radiotherapie. Enkele cijfers zijn afgelezen uit figuur en niet direct in de publicatie benoemd.**

	5 jaars overleving (%)	10 jaars overleving (%)	Mediane overleving	Referentie
<b>Graad II glioom</b>				
Oligodendroglioom met 1p/19q co-deletie	85	80	Nog niet bereikt	Buckner 2016
Astrocytoom met IDH mutatie	80	75	13.1 jaar	Buckner 2016
Astrocytoom zonder IDH mutatie			5.1 jaar	Buckner 2016
<b>Graad III glioom</b>				
Oligodendroglioom met 1p/19q co-deletie	75	60	14.7 jaar	Cairncross 2013
	76	60	Nog niet bereikt	Vd Bent 2013
Astrocytoom met IDH mutatie	55	40	5.5 jaar	Cairncross 2013
Astrocytoom zonder IDH mutatie	15		1.0 jaar	Cairncross 2013
	21		1.6 jaar	Vd Bent 2013

**Concluderend: patiënten met een graad II-III oligodendroglioom met 1p/19q co-deletie of een graad II astrocytoom met IDH mutatie hebben een gunstige 10-jaars overleving (60-80%). Deze patiënten hebben daarom een reëel risico op het ontwikkelen van late neurocognitieve schade ten gevolge van de radiotherapie.**



## 5 Neurocognitieve functiestoornissen als gevolg van de **behandeling**

In deze paragraaf worden alleen neurocognitieve functiestoornissen als gevolg van bestraling van de hersenen besproken. Patiënten die bestraald zijn voor een neuro-oncologische tumor kunnen daarnaast nog andere late effecten ontwikkelen zoals endocriene-, oculaire-, en otologische-functie stoornissen. Deze late effecten ten gevolge van de radiotherapie worden echter niet in dit document besproken.

### 5.1 Inleiding

De neurocognitieve functie is een verzamelnaam voor alle hogere hersenfuncties bij de mens. Hieronder vallen alle processen die te maken hebben met het menselijk denken en de interactie met de omgeving. Er zijn verschillende domeinen die binnen het neurocognitief functioneren onderscheiden kunnen worden waaronder intelligentie, concentratie, geheugen, taal functie, persoonlijkheid en sociale cognitie. Dat neurocognitieve functiestoornissen een belangrijke rol spelen bij hersentumor patiënten, en dus ook glioom patiënten, is een feit. In de landelijke richtlijn gliomen is een volledig hoofdstuk aan dit onderwerp geweid.<sup>4</sup>

De neurocognitieve functie van een patiënt heeft invloed op de interactie met mensen in de directe omgeving (familie en vrienden) en de maatschappij. Bij stoornissen in het neurocognitief functioneren kan de zelfstandigheid beperkt worden (de instrumentele ADL (iADL) waaronder bijvoorbeeld de mobiliteit en basale huishoudelijke activiteiten vallen), en in ernstige situaties zelfs de autonomie. Het is derhalve niet verwonderlijk dat het neurocognitief functioneren zeer relevant is voor de kwaliteit van leven van de patiënt. Naast de directe invloed op de patiënt zelf, hebben neurocognitieve functiestoornissen ook een weerslag op de naasten van de patiënt. Afhankelijk van de persoonlijke omstandigheden en leeftijd gaat het in eerste instantie om de ouders (bij nog thuiswonende patiënt), thuiswonende kinderen en/of partner.

Het evalueren van de neurocognitieve functie in de dagelijkse klinische praktijk is complex. In de grote internationale fase 3 trials wordt de neurocognitieve functie vaak maar beperkt of als een optioneel eindpunt meegenomen. Er kunnen verschillende niveaus van evalueren benoemd worden variërend van een gestructureerde screenende vragenlijst zoals de MMSE of MOCA (duur 10 minuten) tot een volledig neuropsychologisch onderzoek waarbij alle neurocognitieve domeinen systematisch worden beoordeeld (duur: ongeveer 3 uur). Het is vanzelfsprekend dat hoe intensiever de neurocognitieve functie geëvalueerd wordt, hoe meer problemen kunnen worden opgespoord (sensitiviteit van de meting). De MMSE, die eigenlijk ontwikkeld is als diagnosticum voor dementie, is aangetoond onvoldoende sensitief voor het opsporen van neurocognitieve functiestoornissen bij glioom patiënten.<sup>17</sup>

### 5.2 Neurocognitief functioneren in glioom patiënten

Bij patiënten met een glioom zijn er verschillende factoren die de neurocognitieve functies kunnen aantasten. Ten eerste de tumor zelf. Gliomen zijn diffuus infiltrerende tumoren die zich tussen de witte stof banen manifesteren en uitbreiden. Wanneer een glioom een langzame groei vertoont, heeft het gezonde hersenweefsel mogelijkheden om de architectuur hierop aan te passen waardoor specifieke neurofuncties kunnen herstellen of intact kunnen blijven. Dit fenomeen van aanpassen van het hersenweefsel wordt plasticiteit genoemd. Het is deze plasticiteit van het hersenweefsel dat verklaart waarom patiënten na (uitgebreide) chirurgische resectie van een glioom relatief goed kunnen blijven functioneren.<sup>18</sup> Naast chirurgische behandeling, kan anti-epileptische medicatie ook de

neurocognitieve functie negatief beïnvloeden.<sup>19</sup> De rol van chemotherapie lijkt vooralsnog beperkt.<sup>20</sup> Radiotherapie is een andere belangrijke factor die het neurocognitief functioneren van de patiënt met een glioom kan aantasten, dit wordt in paragraaf 5.3 nader toegelicht.

### 5.3 Effect van radiotherapie op neurocognitief functioneren in glioom patiënten

Er zijn meerdere studies waarin het neurocognitief functioneren van glioom patiënten is onderzocht. De opzet, methodiek en resultaten van deze studies zijn in tabel 4 samengevat. Er is in deze samenvatting gekozen om studies met zeer kleine patiënten aantallen (< 20) niet te vermelden. Daarnaast worden enkele studies benoemd in de tabel maar verder niet besproken gezien de matige kwaliteit.<sup>21-23</sup>

**Tabel 4: overzicht klinische resultaten ten aanzien van neurocognitieve functie onder laaggradig glioom patiënten. Radiotherapie is uitgevoerd met fotonen tenzij anders vermeld. Een focaal behandelvolume betekent een selectieve bestraling van hersenweefsel, terwijl een totaal behandelvolume een totale hersenvolume bestraling inhoud. NPO=neuropsychologisch onderzoek; MMSE=minimal metal state examination, een korte screenende test voor cognitief functioneren; NCF=neurocognitieve functie; RT=radiotherapie; WBRT=whole brain radiotherapy (totale hersenvolume bestraling).**

Referentie	Aantal patiënten	RT volume en dosis (totaal dosis/fractie dosis in Gy)	FU tijd (mean)	Evaluatie methode NCF	Resultaten
<b>Prospectieve studies &gt; 5 jaar FU</b>					
Sherman 2016	20	Focaal Protonen 54/1.8	5 jaar	NPO	Geen NCF achteruitgang
Brown 2003	203	Focaal 50.4/1.8 en 64.8/1.8	7.4 jaar (mediaan)	MMSE	5.3% heeft een afname in MMSE score na 5 jaar
<b>Prospectieve studies &lt; 5 jaar FU</b>					
Laack 2005	20	Focaal 50.4/1.8 en 64.8/1.8	3 jaar	NPO	Geen NCF achteruitgang
Armstrong 2002	26 (diverse tumoren)	Focaal 54/1.8	3 jaar	NPO	Milde achteruitgang visuele geheugen na 5 jaar
Reijneveld 2016	117	Focaal 50.4/1.8 OF geen RT (chemotherapie)	3 jaar	MMSE	Geen NCF achteruitgang in beide groepen
<b>Retrospectieve studies &gt; 5 jaar FU</b>					
Gregor 1996	30	Focaal OF totaal 54/1.8	6.8 jaar	NPO	WBRT patiënten 7 maal groter risico op cognitieve stoornissen
Surma-aho 2001	28	Focaal OF totaal 60/2	7 jaar	NPO	Afname in IQ en visuele geheugen
Klein 2002	104	Focaal OF totaal	6.1 jaar	NPO	Geheugen achteruitgang bij fractiedosis > 2 Gy
Douw 2009	65	Focaal OF totaal OF geen RT	12 jaar	NPO	RT patiënten progressieve afname in aandacht functies tussen 6-12 jaar FU; 53% van de RT patiënten toont een cognitieve achteruitgang ten opzichte van 27% van de niet-RT patiënten
Habets 2014	27	Focaal 59.4/1.8	12.3 jaar	NPO	30% van de patiënten vertoont ernstige NCF stoornissen; 19% kan niet meer thuis wonen

Prospectieve studies hebben als voordeel dat het neurocognitief functioneren op verschillende momenten in de tijd is gemeten. Deze studies hebben echter vaak kleine patiënten aantallen, een korte follow up duur en zijn at risk voor een belangrijke bias, namelijk dat patiënten die slechter gaan functioneren niet meer op momenten later in de tijd worden getest, waardoor de ernst van de problematiek kan worden onderschat. Cross-sectionele en retrospectieve studies hebben daarnaast het probleem dat de uitgangssituatie voor radiotherapie niet is gemeten waardoor het niet mogelijk is de veranderingen in de tijd te corrigeren voor de uitgangssituatie. Hierdoor wordt het nog moeilijker te beoordelen in

hoeverre de veranderingen in neurocognitief functioneren gerelateerd zijn aan de radiotherapie.

In de prospectieve studies met een langere follow up is het opvallend dat in de studie waarbij patiënten zijn bestraald met protontherapie en waarbij sensitieve neurocognitieve functietesten zijn verricht, geen achteruitgang in de tijd wordt gevonden.<sup>24</sup> Dit, terwijl er in de studie met fotontherapie met een minder sensitieve evaluatie methode wel neurocognitieve functie achteruitgang werd waargenomen.<sup>25</sup>

Er is één prospectieve studie waarin gerandomiseerd is tussen wel of geen radiotherapie.<sup>26</sup> Helaas is de follow up tijd en de methodiek van deze studie beperkt en kunnen er geen goede conclusies uit deze studie worden getrokken.

De retrospectieve studies van Klein en Douw rapporteren eveneens over zowel bestraalde als niet-bestraalde patiënten.<sup>27,28</sup> Er wordt specifiek gerapporteerd over patiënten die op de lange termijn evaluatie nog steeds vrij zijn van tumorprogressie. Na 6 jaar worden er geen verschillen gevonden tussen de bestraalde en niet-bestraalde patiënten. Na 12 jaar werden er echter grote verschillen gevonden in neurocognitief functioneren, waarbij 53% van de bestraalde patiënten tussen de 6 en 12 jaar een cognitieve achteruitgang vertoont, ten opzichte van 27% in de niet-bestraalde patiëntengroep.

## **5.4 Overige factoren**

### **5.4.1 Leeftijd**

De leeftijd van een patiënt is een factor die in de overwegingen moet worden meegenomen. Bij de geboorte zijn de hersenen nog niet volledig ontwikkeld en een groot deel van de hersenontwikkeling vindt op de kindereleeftijd plaats. Deze ontwikkeling, waarbij naast het aanleggen van nieuwe verbindingen ook myelinisatie en optimalisering van de hersenarchitectuur een belangrijke rol speelt, gaat echter door tot op jongvolwassen leeftijd (25-30 jaar).<sup>30</sup> Daarnaast is er bij jonge patiënten een relatief groot potentieel voor herstel van neurologische functies aanwezig ten gevolge van de hoge mate van plasticiteit van het hersenweefsel.<sup>18</sup> Deze 2 factoren maken dat, hoe jonger de leeftijd van de patiënt ten tijde van de behandeling is, hoe meer effect van het reduceren van straling op het hersenweefsel te verwachten is. Protonen therapie bij kindersersentumoren is derhalve reeds een bestaande standaard indicatie.

### **5.4.2 Specifieke hersenstructuren**

Het is mogelijk om specifieke neurocognitieve functies toe te schrijven aan een specifieke regio in de hersenen. Technieken om deze regio's te herkennen en te omzeilen worden binnen de chirurgie planning beperkt toegepast (wakkere craniotomie, intra-operatieve neuro-monitoring, functionele MRI), echter binnen de radiotherapie nog nauwelijks. Een uitzondering hierop is de hippocampus.

De hippocampus is een hersenstructuur waarover de meeste preklinische en klinische data zijn verkregen in relatie tot straling dosis. Straling ter plaatse van de hippocampale regio kan een negatief effect hebben op de geheugenfunctie afhankelijk van de dosis.<sup>31</sup> Het is in de

meeste Nederlandse radiotherapie centra standaard om bij de optimalisatie van de bestralingsplannen straling dosis op de hippocampus zoveel mogelijk te beperken.

Samenvattend leidt bestraling van de hersenen tot neurocognitieve functiestoornissen. Hoe jonger de leeftijd van de patiënt ten tijde van de radiotherapie, des te groter het risico op neurocognitieve functiestoornissen. De hippocampus is een regio in de hersenen die met name relevant is om, indien mogelijk, stralingsdosis in te beperken.

## **5.5 Conclusies**

Neurocognitief functioneren is zeer relevant voor zowel de patiënt als de naasten. Het wordt beïnvloed door verschillende factoren, en deze functiestoornissen treden relatief laat op (6-12 jaar na de behandeling). Dit maakt dat het evalueren van de neurocognitieve functie en het modelleren van dosis effect relaties moeilijk uitvoerbaar is.

Radiotherapie op de hersenen kan neurocognitieve functiestoornissen veroorzaken. Een aanzienlijk deel van de gloom patiënten krijgt hiermee te maken. Op de middellange termijn (5 jaar) is niet altijd een effect van de radiotherapie meetbaar. Zowel de prevalentie als ernst van neurocognitieve functiestoornissen neemt toe met de tijd, waardoor patiënten met een relatief gunstige prognose, dat wil zeggen meer dan 50% kans om na 10 jaar nog in leven te zijn, een aanzienlijk risico hebben op het ontwikkelen van neurocognitieve functiestoornissen ten gevolge van de behandeling.

De neurocognitieve schade van radiotherapie is meer uitgesproken bij patiënten die een jonge leeftijd hebben bij behandeling. Echter bij alle patiënten, ongeacht de leeftijd, die een hersentumor hebben met een gunstige prognose is het relevant om onnodige straling dosis in de hersenen inclusief de hippocampus zoveel mogelijk te vermijden, om het risico op neurocognitieve schade ten gevolge van de behandeling te doen verminderen.

## 6 Uitkomsten bestralingstechniek vergelijking

### 6.1 Inleiding

Ter illustratie worden in deze paragraaf de resultaten besproken van bestralingstechniek vergelijkingen die bij twee verschillende patiëntengroepen met een neuro-oncologische tumor zijn verricht: 1) patiënten met een diffuus (graad II) glioom; 2) patiënten met een neuro-oncologische tumor van beperkte grootte, die in aanmerking komen voor stereotactische radiotherapie (fotonen). De patiënten zijn een steekproef van patiënten die in 2017-2018 in het UMC Groningen zijn behandeld. Dit hoofdstuk heeft als doel de verschillen van de bestralingstechnieken te demonstreren en de conclusies te ondersteunen.

In deze paragraaf wordt gesproken over lage, intermediaire en hoge dosis, gedefinieerd als respectievelijk 5-25%, 25-75% en 75-95% van de voorgeschreven dosis. Bij de vergelijkingen wordt het dosisverschil op hersenstructuren (supratentoriale hersenen en hippocampus) besproken, omdat deze structuren het meest relevant zijn voor het eindpunt neurocognitieve functie. Dosisverschillen in andere intracraniale structuren zoals de hypofyse, structuren in de orbita en cochlea worden enkel besproken in situaties waarbij dit relevant is.

**Bij iedere patiënt die voor protonen therapie verwezen wordt zal het dosimetrische voordeel geobjectiveerd worden door middel van een 'quality check'. Een quality check is een bestralingstechniek vergelijking waarbij de dosisverdeling van protonentherapie met de meest optimale fotonentechniek wordt vergeleken. Anders dan bij een planvergelijking in het kader van een model-based indicatie zal er geen delta-NTCP berekend worden. In dat geval wordt gesproken van een planningsvergelijking. Wel zal er gecontroleerd worden of er werkelijk een dosimetrisch voordeel is van protonen therapie, en dat er geen andere relevante nadelen zijn.**

### 6.2 Diffuse gliomen

#### 6.2.1 Beschrijving doelvolumen en dosis

Het doelvolumen voor een diffuus glioom wordt bepaald aan de hand van een MRI die wordt gefuseerd met de plannings-CT. Tijdens de radiotherapie plannings-CT en alle fracties wordt het hoofd van de patiënt geïmmobiliseerd door een masker. Voor een graad II glioom wordt 5 mm marge rondom de T2/FLAIR-zone aangehouden [werkafspraken LPRNO]. Hierbij wordt rekening gehouden met de anatomische barrières en waar nodig het volume aangepast (bot, falx, tentorium). De dosis die wordt voorgeschreven is 50.4 Gy in 28 fracties van 1.8 Gy (volgens ICRU-norm: 95-107%).

In tabel 6 wordt een overzicht gegeven van de verschillende doelvolumina in de steekproef van 4 patiënten. Tussen patiënten kan de grootte en de locatie van het doelgebied sterk verschillen.

**Tabel 6: Overzicht doelvolumina: grootte, locatie en uitbreiding van de 4 casussen met een diffuus glioom in de bestraling techniek vergelijking.**

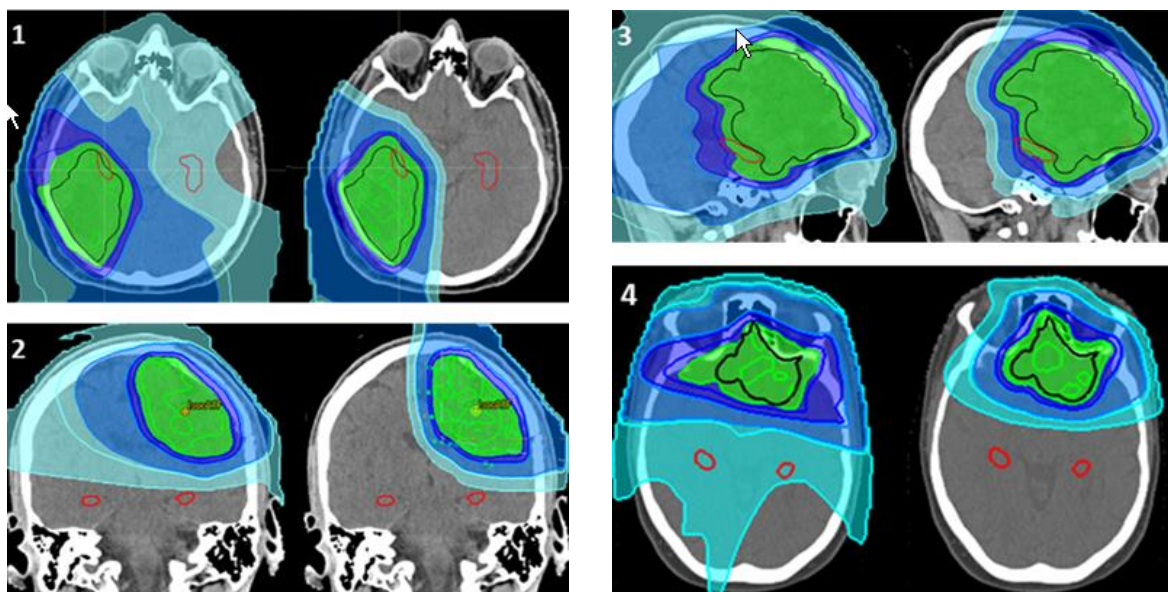
Casus	Volume doelgebied (CTV, cc)	Lokatie doelgebied	Uitbreiding over midline
1	83	Rechts temporo-occipitaal	Nee
2	82	Links hoog frontaal	Nee
3	172	Links fronto-temporaal	Nee
4	149	Bifrontaal	Ja

### 6.2.2 Beschrijving bestralingstechnieken

Voor de fotonen plannen is gebruik gemaakt van een volledige Volumetric Arc techniek (VMAT) of een partial VMAT techniek (70% bijdrage, tafelpositie 0) met 1 non-coplanaire conformele statische bundel (30% bijdrage, tafelpositie 90 met de meest optimale gantry hoek). Tijdens het optimaliseren is zoveel mogelijk gestuurd op de hippocampus (contralateraal > ipsilateraal) en contralaterale hersenhelft. Daarnaast is de dosis in de ogen, hypofyse en cochlea zo laag mogelijk gehouden. Goede dosis dekking van het doelvolumen heeft een hogere prioriteit dan sparing van gezonde structuren. Dit is de huidige standaard in de meeste Nederlandse centra.

Voor de protonen plannen is gebruik gemaakt van 2 tot 3 IMPT-velden waarvan de gantry hoeken en tafelpositie individueel bepaald zijn. Voor de optimalisering zijn dezelfde doelen nagestreefd als de fotonen plannen. In Figuur 1 is per patiënt een overzicht van de dosisverdeling van zowel de fotonen als de protonen techniek weer gegeven.

**Figuur 1: Overzicht van de dosisverdeling van 4 graad II glioom patiënten met in elke afbeelding links een fotonen en rechts een protonen techniek. Per casus is de meest illustratieve coupe en richting weergegeven van het doelvolumen en dosisverdeling. Groen: de voorgeschreven dosis (95-107%); donker blauw: hoge dosis (75-95%) midden blauw: intermediaire dosis (25-75%); licht blauw: lage dosis (5-25%). Zwart: doelvolumen (CTV); Rood: hippocampi.**



De nauwkeurigheid van het radiotherapie planningsysteem, de (re)positionering van de patiënt en de afgifte van de dosis bepaalt de onzekerheidsmarges waarbinnen de dosis op

het doelvolumen gepland wordt. Deze marges kunnen per techniek en per centrum minimaal verschillen. In deze vergelijking is voor zowel de fotonen als de protonen planning rekening gehouden met 3 mm setup onnauwkeurigheid. In het geval van VMAT is dit vertaald in een PTV marge van 3 mm. Voor protonen is gebruik gemaakt van een CTV-based robuuste planning met 3 mm setup onnauwkeurigheid en 3% range onzekerheid.

### 6.2.3 Uitkomsten techniek vergelijking diffuse gliomen

De uitkomsten van de techniek vergelijking zijn in tabel 7 weergegeven. Over het algemeen kan met zowel fotonen als protonen de voorgeschreven dosis zeer nauwkeurig rond het doelvolumen gepland worden. Het hoge dosisgebied in de hersenen buiten het doelvolumen kan met beide technieken beperkt gehouden worden. Met de fotonentechniek krijgt een groot deel van het hersenvolumen echter een intermediaire dosis en krijgen vrijwel de gehele hersenen een lage dosis. Met protonentherapie kan zowel de intermediaire als de lage dosis in een groot deel van de hersenstructuren tot nul worden gereduceerd.

De dosis op de hippocampus kan per patiënt sterk verschillen, en wordt in belangrijke mate beïnvloed door de locatie van het doelgebied in de hersenen. De dosis in de ipsilaterale hippocampus is over het algemeen met de protonen techniek gelijkwaardig of lager. De contralaterale hippocampus kan in vrijwel elke situatie met de protonen techniek volledig gespaard worden. Met de fotonen techniek kan de contralaterale hippocampus redelijk goed gespaard worden van intermediaire dosis, maar lage dosis is in de meeste situaties niet te voorkomen.

**Tabel 7: Uitkomsten van de techniek vergelijking van 4 glioom patiënten fotonen (VMAT) en protonen (IMPT). Groen: voordeel protonen; Rood: nadeel protonen.**

DVH parameter	Casus	VMAT	IMPT	Vershil (%)
Dmean ipsilaterale supratentoriele hersenen buiten doelgebied (Gy)	1	19	16	16
	2	12	6	50
	3	39	30	23
	4	18	14	22
Dmean contralaterale supratentoriele hersenen buiten doelgebied (Gy)	1	6	0	100
	2	8	0	100
	3	10	2	80
	4	17	11	35
Dmean ipsilaterale hippocampus (Gy)	1	48	45	6
	2	2	0	100
	3	47	41	13
	4	5	0	100
Dmean contralaterale hippocampus (Gy)	1	4	0	100
	2	1	0	100
	3	5	0	100
	4	5	0	100

## 6.3 Neuro-oncologische tumoren met beperkt volume

### 6.3.1 Beschrijving doelvolume en dosis

Er zijn verschillende neuro-oncologische tumoren die zich kunnen presenteren met een beperkte grootte en uitbreiding. Veruit de meeste van deze tumoren presenteren zich in de schedelbasis, een intracraniële locatie waarbij veel belangrijke structuren dicht bij elkaar gelegen zijn (hersenzenuwen, hypofyse, cochlea, orbita, hersenstam, grote vaatstructuren). Het doelgebied kan meestal beperkt worden tot de zichtbare tumor met een beperkte marge. Derhalve bevatten deze doelgebieden van beperkte grootte doorgaans relatief weinig niet-tumoreus weefsel, en zijn (zeer) nabij belangrijke structuren gelegen.

Afhankelijk van het type tumor en de grootte, uitbreiding en locatie van het doelgebied, worden deze tumoren conventioneel gefractioneerd behandeld tot een dosis van 45-60 Gy in 25-30 fracties of sterk gehypofractioneerd (3-6 fracties) of zelfs radiochirurgisch (eenmalige fractie / 'single shot') behandeld.

Voor deze techniek vergelijking zijn verschillende tumoren geselecteerd die voor stereotactische behandeling in aanmerking komen. Een overzicht van de casus inclusief de voorgeschreven dosis zijn weergegeven in tabel 8.

**Tabel 8: Overzicht tumor type, locatie, volume en voorgeschreven dosis van 4 casus met een doelgebied van beperkte grootte die in aanmerking komen voor stereotactische radiotherapie waarvoor een planvergelijking met protonen therapie is verricht.**

Casus	Type tumor	Locatie doelgebied	Volume doelgebied (cc)	Dosis (Gy)
1	Pilocytair astrocytoom	Capsula interna	8.53	50.4
2	Hypofyse adenoom	Sella	0.22	45.0
3	Meningeoom	Prepontien	4.28	54.0
4	Acousticus schwanoom	Cerebro-pontiene hoek	9.35	54.0

### 6.3.2 Beschrijving stereotactische bestralingstechniek

Bij een stereotactische bestralingstechniek is er sprake van een zeer nauwkeurige methode om de bestraling dosis te richten op de tumor. Deze hoog precisie behandelingen hebben bij de uitvoering slechts een onzekerheidsmarge van 0-1 mm, ten opzichte van 3 mm bij niet-stereotactische technieken inclusief protonen therapie. Verder kenmerkt de stereotactische techniek zich door een snelle dosisafname direct buiten het doelgebied. Zeker wanneer een tumor een beperkte afmeting heeft en nabij belangrijke structuren gelegen is, kan deze winst in de nauwkeurigheid en snelle dosisafname een belangrijk verschil uitmaken. Een ander bijkomend voordeel is de mogelijkheid om de dosis gehypofractioneerd of met een eenmalige fractie toe te dienen, waardoor deze behandeling zeer patiënt vriendelijk is.

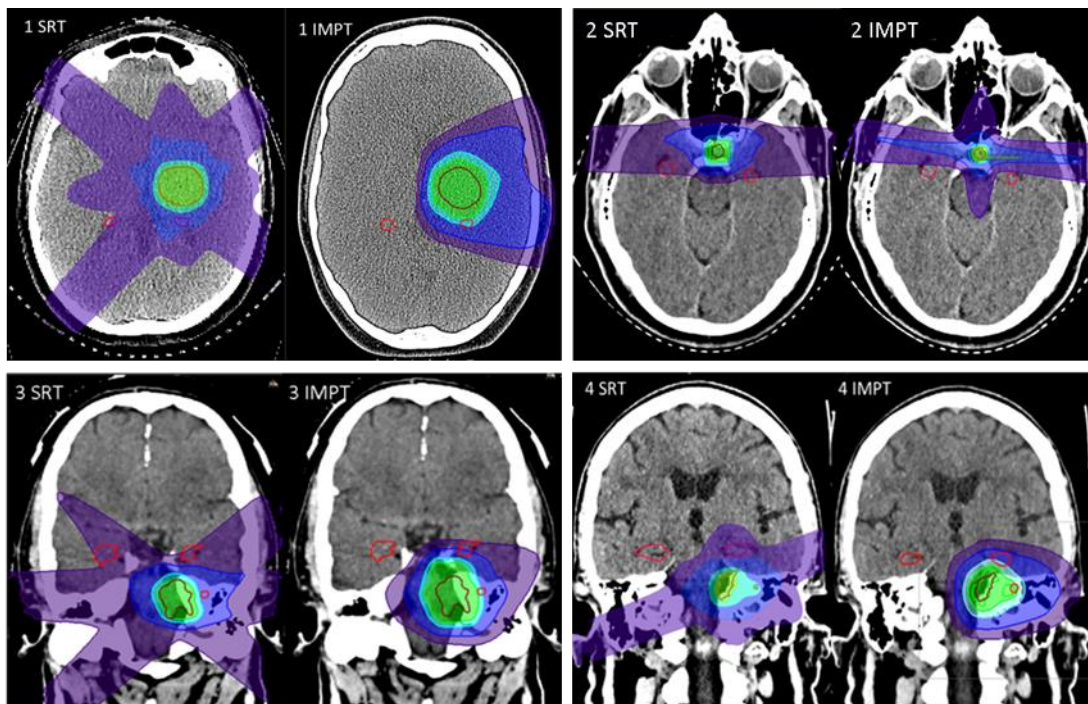
De dosis op de hippocampus kan per patiënt sterk verschillen, en wordt in belangrijke mate beïnvloed door de locatie van het doelgebied in de hersenen. Hetzelfde geldt voor dosis op andere relevante intracraniële structuren zoals de cochlea, hypofyse en structuren in de orbita. Indien het doelvolume zeer nabij een relevante structuur is gelegen, kan met een stereotactische techniek de stralingsdosis in deze structuur het laagst gehouden worden.

Bij patiënten met een neuro-oncologische tumor van beperkte grootte die in aanmerking komen voor stereotactische behandeling is de winst van protonen therapie ten aanzien van



de dosis op hersenstructuren beperkt, en gaat bovendien ten koste van hoge dosis op hersenstructuren of andere relevante structuren. Voor deze patiënten is stereotactische radiotherapie de techniek van voorkeur.

**Figuur 2: Overzicht van de dosisverdeling van 4 casus met neuro-oncologische tumoren van beperkte grootte die in aanmerking komen voor stereotactische radiotherapie. Bestraling techniek vergelijking met gefractioneerde stereotactische fotonen (links) en protonen (rechts). Per casus is de meest illustratieve coupe en richting weergegeven van het doelvolumen en dosisverdeling. Groen: de voorgeschreven dosis (95-107%); licht blauw: hoge dosis (75-95%) midden blauw: intermediaire dosis (25-75%); paars: lage dosis (5-25%). Donkerrood: doelvolumen (CTV); rood: hippocampi en cochlea.**



### 6.3.3 Uitkomsten techniek vergelijking tumoren van beperkte grootte

De uitkomsten van de techniek vergelijking zijn in tabel 9 weergegeven. Over het algemeen kan met de stereotactische fotonen techniek de voorgeschreven dosis nauwkeuriger rond het doelvolumen gepland worden. De dosis in nabij gelegen relevante structuren kan hierdoor lager zijn dan met protonen therapie. De intermediaire en hoge dosis in de hersenstructuren is met beide technieken vrijwel gelijk. Ten aanzien van de lage dosis op de hersenstructuren zijn er wel voordelen van protonen therapie.

**Tabel 9: Uitkomsten van de techniek vergelijking van 4 casus stereotactische radiotherapie (SRT) en protonen (IMPT). Groen: voordeel protonen; rood: nadeel protonen.**

DVH parameter	Casus	SRT	IMPT	Vershil (%)
Dmean hersenen buiten doelgebied (Gy)	1	4.6	2.5	46
	2	0.8	0.7	13
	3	1.9	1.6	16
	4	3.5	7.22	52
Dmean ipsilaterale hippocampus (Gy)	1	29.0	46.7	38
	2	0.4	1.3	70
	3	3.4	9.9	66
	4	7.8	27.8	72
Dmean contralaterale hippocampus (Gy)	1	1.5	0	100
	2	0.3	0.4	15
	3	2.6	0.1	96
	4	0.6	0	100
Dmax ipsilaterale cochlea (Gy)	1	nvt	nvt	nvt
	2	nvt	nvt	nvt
	3	39.9	54.7	27
	4	52.8	56.0	6

#### 6.4 Conclusies

Het doelvolumen van neuro-oncologische tumoren kan per patiënt sterk wisselen qua grootte en locatie. Patiënten met een graad II-III glioom hebben doorgaans een groter doelvolumen waarbij met protonen therapie een aanzienlijke winst kan worden bereikt ten aanzien van de intermediaire en de lage dosis in het hersenweefsel inclusief de hippocampi.

Bij patiënten met een neuro-oncologische tumor van beperkte grootte die in aanmerking komen voor stereotactische behandeling is de winst van protonen therapie ten aanzien van de dosis op hersenstructuren beperkt, en kan bovendien minder gunstig zijn ten aanzien van het hoge dosisgebied op hersenstructuren of andere relevante structuren. Voor deze patiënten is stereotactische radiotherapie de techniek van voorkeur.

#### **Definitie dosimetriscie winst**

**De gemiddelde dosis op de hippocampus (totaal volume hippocampus - CTV) en/of de gemiddelde dosis op de supratentoriële hersenen buiten het doelvolumen (supratentoriële hersenen - CTV) is met protonen therapie >5% lager ten opzichte van de meest optimale fotonen techniek.**

## 7 Aanvullende overwegingen

### 7.1 Protonen indicatie bij het meningeoom

Het LPRNO is van mening dat er voor de patiënten groep met een meningeoom aanvullende overwegingen gelden aangezien er in mindere mate evidentie en consensus bestaat over de indicatie voor radiotherapie en de uitvoering hiervan.<sup>32</sup>

Veel meningeomen komen in aanmerking voor stereotactische radiotherapie of radiochirurgie. Echter, er kan een indicatie voor protonen therapie bestaan indien stereotactische radiotherapie niet de behandeling van voorkeur is, de patiënt aan de overige vastgestelde criteria voor protonen therapie voldoet (goede klinische uitgang situatie, gunstige prognose, dosimetrische winst ten aanzien van hersenstructuren), en bovendien de alternatieve opties om straling dosis op de hersenen te voorkomen en/of voor een significante termijn uit te stellen zijn overwogen. Voorbeelden van alternatieven zijn: aanvullende chirurgie, het bestralingsvolume beperken tot enkel de progressieve postoperatieve resttumor, expectatief beleid, of een combinatie hiervan.<sup>32</sup>

Concluderend komen patiënten met een meningeoom voor protonen therapie in aanmerking conform andere neuro-oncologische tumoren. Daarnaast moeten alternatieve behandelopties voor een groot volume radiotherapie geëxploreerd zijn. In sommige situaties kan dit betekenen dat een second opinion vanuit een ander centrum met neuro-oncologische expertise gewenst is voordat een indicatie voor protonen therapie vastgesteld kan worden.

### 7.2 Shared decision making

Het ondergaan van een protonen therapie behandeling is voor de patiënt ingrijpender om te ondergaan dan reguliere radiotherapie door middel van fotonen. In deze paragraaf worden een aantal nadelen van protonetherapie benoemd die bij elke patiënt afgewogen moeten worden tegen de te verwachten voordelen. Shared decision making is bij de indicatie stelling en eventuele verwijzing voor protonen therapie zeer belangrijk.

Ten eerste is er de beperkte beschikbaarheid van protonen therapie in Nederland waardoor voor veel patiënten de reisafstand tot het behandelcentrum groter zal zijn. Dit kan bijvoorbeeld de consequentie hebben dat er tijdelijke huisvesting nabij het behandelcentrum geregeld moet worden omdat dagelijks langdurig reizen tijdens de behandeling niet haalbaar is.

Voor patiënten is de behandelduur van elke fractie in het algemeen langer dan met de meest complexe fotonen technieken. Dit kan echter per patiënt verschillend zijn. Aangezien patiënten tijdens de behandeling een immobiliserend masker op moeten hebben, kan dit met name voor minder fitte en angstige/claustrofobische patiënten als zeer belastend worden ervaren.

Ten slotte is het essentieel dat patiënten die voor protonen therapie verwezen worden na de behandeling intensief vervolgd worden (zie paragraaf 9). Met name de neuro-cognitieve testen kunnen door de patiënt als intensief en belastend worden ervaren. Aangezien de belangrijkste voordelen van protonen therapie ten aanzien van de neurocognitieve functie stoornissen op de lange termijn worden verwacht (> 10 jaar na de behandeling), zullen de patiënten langdurig vervolgd worden.

## 8 Indicatie protocol

Patiënten met neuro-oncologische tumoren vormen een heterogene groep. Op basis van verschillende tumor- en patiënt-karakteristieken is er een groep te definiëren met een gunstige prognose (meer dan 50% kans op 10 jaar overleving). Onder deze gunstige groep glioom patiënten bevinden zich patiënten met een goede neurocognitieve functie en goede performance. Naast gliomen, zijn er ook andere neuro-oncologische tumoren die op de volwassen leeftijd voorkomen, waarvoor dezelfde overwegingen gelden, bijvoorbeeld: meningeomen, ependymomen, germinomen, non-germinomen, hypofysaire adenomen, neurinomen, craniopharyngeomen etc. Naar schatting betreft het ongeveer 100 patiënten in Nederland per jaar.

Vrijwel elke glioom patiënt heeft als standaard onderdeel van de behandeling een indicatie voor radiotherapie. Volgens de landelijke richtlijn wordt aanbevolen om vroeg in het ziektebeloop radiotherapie in combinatie met chemotherapie in te zetten. De belangrijkste zorg van vroege radiotherapie bij patiënten met een gunstige prognose is de ontwikkeling van radiatie-geïnduceerde neurocognitieve functie stoornissen op de lange termijn.

Er zijn aanwijzingen dat de stralingsdosis op de hersenen op de lange termijn klinisch relevant is. Gezien het belang van de neurocognitieve functie op zowel de kwaliteit van leven van de patiënt als van diens naasten, is het relevant om bij hersentumor patiënten met een gunstige prognose die in een goede klinische Ausgangssituatie verkeren onnodige straling op de hersenen zoveel mogelijk te voorkomen.

Ter preventie van neurocognitieve functiestoornissen is de ontwikkeling van de intracranieële radiotherapie de laatste jaren vooral gericht op het zoveel mogelijk reduceren van de dosis op de hersenen en de hippocampus. Voorbeelden hiervan zijn reductie van de voorgeschreven dosis, beperking van het doelvolumen en verhogen van de nauwkeurigheid door middel van image guidance. Voorbeelden van technische innovaties binnen de radiotherapie die voor dit doel reeds zijn geïmplementeerd zijn stereotaxie, intensiteit gemoduleerde radiotherapie (IMRT) zoals Volumetric Arc radiotherapie (VMAT), Cone beam CT. Met de introductie van protonen therapie kan met name voor de grotere tumoren een aanzienlijke verdere verbetering worden gerealiseerd om onnodige bestraling van de hersenen te voorkomen. Voor tumoren van beperkte grootte kan stereotactische radiotherapie de techniek van voorkeur zijn.

Bij patiënten met een neuro-oncologische tumor kan afhankelijk van de grootte en locatie van de tumor de dosis op hersenweefsel inclusief hippocampus zoveel mogelijk beperkt worden met protonen therapie. Op dit moment is het echter niet mogelijk om bij patiënten met een gunstige prognose op basis van NTCP modellen de kans op neurocognitieve functie stoornissen in maat en getal te voorspellen. Daarom is ervoor gekozen om de patiënten groep met een neuro-oncologische tumor met gunstige prognose en een klinisch goede Ausgangssituatie, die het hoogste risico hebben op neurocognitieve functie stoornissen ten gevolge van de bestraling, standaard in aanmerking te laten komen voor protonentherapie. Voor elke patiënt die voor protonen therapie wordt verwezen zullen de dosimetrische voordelen over de beste fotonen techniek ten aanzien van hersenstructuren worden gecontroleerd door middel van een quality check.

**Patiënten met een neuro-oncologische tumor komen in aanmerking voor protonen therapie mits zij aan de volgende inclusie en exclusie criteria voldoen:**

**Inclusie criteria:**

1. Neuro-oncologische tumor met gunstige prognose, d.w.z. > 50% 10 jaars-overleving. Dit betreft bijvoorbeeld:
  - a. graad II-III oligodendroglioom met 1p/19q co-deletie
  - b. graad II astrocytoom met IDH-mutatie
  - c. graad I glioom inclusief ependymoom
  - d. germinoom/non-germinoom
  - e. meningeoom
  - f. benigne hersentumor zoals craniopharyngeoom, adenoom, schwannoom
  - g. andere niet nader omschreven (zeldzame) tumoren met dezelfde gunstige prognose;
2. Goede performance (ECOG score 0-1 / KPS 80-100) (bijlage 2);
3. Goede neurocognitieve functie (grotendeels ADL en iADL onafhankelijk) (bijlage 2);
4. Dosimetrische winst van protonentherapie op hersenweefsel, gedefinieerd als een gemiddelde dosis  $\geq 5\%$  lager met protonentherapie ten opzichte van beste fotonentechniek op de hippocampus (totale volume van hippocampus) en/of de supratentoriële hersenen buiten het doelvolumen (supratentoriële hersenen - CTV);
5. Informed consent van patiënt voor protonen therapie na consult met een radiotherapeut

**Exclusie criteria:**

1. Neuro-oncologische tumoren met minder gunstige prognose; < 50% 10 jaars-overleving. Dit betreft bijvoorbeeld:
  - a. graad II astrocytomen zonder IDH mutatie
  - b. graad III astrocytomen
  - c. glioblastomen;
2. Suboptimale performance (ECOG score 2 of hoger / KPS 70 of lager);
3. Niet geschikt voor eventuele chemotherapie;
4. Suboptimale neurocognitieve functie (d.w.z. op meerdere vlakken iADL hulp behoevend);
5. Geen dosimetrische winst van protonentherapie op hersenweefsel: hogere dosis op hippocampus en andere relevante structuren (hersenstam, cochlea, hypofyse, structuren in de orbita) met protonen therapie en/of <5% winst op gemiddelde dosis hippocampus en de supratentoriële hersenen buiten het doelvolumen (supratentoriële hersenen – CTV)
6. Bestralingsvolume waarbij een stereotactische techniek de voorkeur heeft
7. Meningeoom waarvoor er alternatieve behandelopties zijn naast bestraling van een (zeer) groot volume

## 9 Prospectieve dataregistratie van behandeluitkomsten

Voor alle primaire hersentumoren geldt dat radiotherapie op het brein een scala aan late complicaties kan veroorzaken. In deze paragraaf wordt beschreven waar de prospectieve dataregistratie van late complicaties na protonentherapie minimaal aan moet voldoen. Aanbevolen wordt om deze prospectieve dataregistratie ook te gebruiken bij patiënten die met fotonentherapie worden behandeld. Op deze wijze wordt de variantie in dosisverdelingen vergroot en kan het minimaal aantal patiënten dat nodig is voor het ontwikkelen en valideren van NTCP-modellen in een veel eerder stadium worden bereikt.

Dit standaard indicatie protocol is met name toegespitst op de neurocognitieve functie stoornissen die kunnen ontstaan op de (zeer) lange termijn na bestraling in of rondom de hersenen. Er zijn echter andere belangrijke structuren in of rond de hersenen welke klinisch significante dosis kunnen ontvangen met bijbehorende complicaties.<sup>2</sup> De huidige kennis met betrekking tot dosis effect relaties van deze complicaties is op dit moment onvoldoende voor model-based selectie. Het is daarom belangrijk dat de behandeluitkomsten van patiënten die bestraald zijn voor een primaire hersentumor prospectief worden geëvalueerd en geregistreerd.

Gezien de zeldzaamheid en diversiteit van neuro-oncologische tumoren is het een uitdaging om tot voldoende data te komen. Een andere uitdaging vormt de noodzaak om patiënten langdurig te vervolgen, langer dan 10 jaar. Het is belangrijk dat de registraties van de verschillende (protonen) bestralingscentra zoveel mogelijk op elkaar aansluiten, zodat samenvoegen van data in de toekomst mogelijk zal zijn.

Een belangrijk initiatief in Nederland op dit vlak is ProTRAIT-project<sup>33</sup>. Het ProTRAIT-project is een door het KWF gesubsidieerd multicenter project met als doel: (1) de inhoud van de prospectieve dataregistraties t.b.v. protonentherapie vast te leggen, en (2) de ICT-infrastructuur hiervoor op te zetten. Inmiddels is de inhoud van de prospectieve dataregistratie voor patiënten met hersentumoren vastgesteld (**Bijlage 2**). Hierin is het testen van neurocognitieve functies als verplicht onderdeel (level 1) opgenomen. De meeste centra hebben er voor gekozen om in dit prospectieve dataregistratie programma zowel patiënten die met protonentherapie als met fotonentherapie behandeld worden te includeren. Voordeel hiervan is dat van meer patiënten data worden verkregen en dat de variantie in dosis toeneemt wat een voordeel is bij het ontwikkelen van NTCP-modellen.

Neurocognitieve functietests worden gedaan voor aanvang van de bestraling en daarna op vaste tijdstippen na de bestraling, te beginnen 3 jaar na behandeling.

Naast nationale afspraken wordt er ook op Europees niveau intensief samengewerkt binnen the European Particle Therapy Network (EPTN). De neuro-oncologie groep van de EPTN heeft in 2018 reeds meerdere consensus aanbevelingen gedaan om tot uniformering van werkprocessen te komen<sup>34,35</sup>. Door een soortgelijk programma op Europees niveau uit te voeren kunnen veel eerder resultaten worden geproduceerd.

## 10 Literatuur

1. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2015;162:W1–W73.
2. 2018 Normal Tissue Complication Probability (NTCP) modellen neurologische tumoren. Landelijk Platform Protonentherapie (LPPT) Landelijk Platform Radiotherapie Neuro-oncologie (LPRNO).
3. Ho VK, Reijneveld JC, Enting RH, Bienfait HP, Robe P, Baumert BG, Visser O; Dutch Society for Neuro-Oncology (LWNO). Changing incidence and improved survival of gliomas. *Eur J Cancer*. 2014 Sep;50(13):2309-2318.
4. 2015 Landelijke Richtlijn Gliomen, versie 3.0. [Oncoline.nl](http://oncoline.nl).
5. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803-820.
6. Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ, Kosteljanetz M, Schultz H, Nørgård BM, Guldborg R, Gradel KO. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *J Neurooncol*. 2017 Dec;135(3):571-579.
7. Ho V, de Peuter R. Dutch Brain Tumour Registry (DBTR) update rapport: stand van zaken februari 2018. [www.iknl.nl](http://www.iknl.nl)
8. Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, Malmström PO, Collette L, Piérart M, Mirimanoff R, Karim AB; EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*. 2005 Sep 17-23;366(9490):985-990.
9. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, Coons S, Ricci P, Bullard D, Brown PD, Stelzer K, Brachman D, Suh JH, Schultz CJ, Bahary JP, Fisher BJ, Kim H, Murtha AD, Bell EH, Won M, Mehta MP, Curran WJ Jr. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 2016 Apr 7;374(14):1344-1355.
10. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sips L, Enting RH, French PJ, Dinjens WN, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T, Hoang-Xuan K. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 20;31(3):344-350.
11. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Curran W, Mehta M. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 20;31(3):337-343.
12. Van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, Brandes AA, Clement PM, Baurain JF, Mason WP, Wheeler H, Chinot OL, Gill S, Griffin M, Brachman DG, Taal W, Rudà R, Weller M, McBain C, Reijneveld J, Enting RH, Weber DC, Lesimple T, Clenton S, Gijtenbeek A, Pascoe S, Herrlinger U, Hau P, Dhermain F, van Heuvel I, Stupp R, Aldape K, Jenkins RB, Dubbink HJ, Dinjens WNM, Wesseling P, Nuyens S, Golinopoulos V, Gorlia T, Wick W, Kros JM; Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1645-1653
13. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, Afra D, Cornu P, Bolla M, Vecht C, Karim AB; European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Cooperative Group; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy Cooperative Group. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2002 Apr 15;20(8):2076-2084.
14. Chang EF, Smith JS, Chang SM, Lamborn KR, Prados MD, Butowski N, Barbaro NM, Parsa AT, Berger MS, McDermott MM. Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg*. 2008 Nov;109(5):817-824.
15. Gorlia T, Wu W, Wang M, Baumert BG, Mehta M, Buckner JC, Shaw E, Brown P, Stupp R, Galanis E, Lacombe D, van den Bent MJ. New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials. *Neuro Oncol*. 2013 Nov;15(11):1568-1579.
16. Youland RS, Schomas DA, Brown PD, Nwachukwu C, Buckner JC, Giannini C, Parney IF, Laack NN. Changes in presentation, treatment, and outcomes of adult low-grade gliomas over the past fifty years. *Neuro Oncol*. 2013 Aug;15(8):1102-1110.
17. Meyers CA, Wefel JS. The use of the mini-mental state examination to assess cognitive functioning in cancer trials: no ifs, ands, butts, or sensitivity. *J Clin Oncol*. 2003 Oct 1;21(19):3557-3558.
18. Duffau H. The huge plastic potential of adult brain and the role of connectomics: New insights provided by serial mappings in glioma surgery. *Cortex* 2014 58: 325-337.

19. Soffiotti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Fre'nyay M, Grisold W, Grant R, Graus F, Hoang-Xuan K, Klein M, Melin B, Rees J, Siegal T, Smits A, Stupp R and Wick W. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS–EANO Task Force. *European Journal of Neurology* 2010, 17: 1124–1133.
20. Habets EJ, Taphoorn MJ, Nederend S, Klein M, Delgadillo D, Hoang-Xuan K, Bottomley A, Allgeier A, Seute T, Gijtenbeek AM, de Gans J, Enting RH, Tijssen CC, van den Bent MJ, Reijneveld JC.; Health-related quality of life and cognitive functioning in long-term anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma survivors. *J Neurooncol.* 2014 Jan;116(1):161-168.
21. Gregor A, Cull A, Traynor E, Stewart M, Lander F, Love S.; Neuropsychometric evaluation of long-term survivors of adult brain tumours: relationship with tumour and treatment parameters. *Radiother Oncol.* 1996 Oct;41(1):55-59.
22. Surma-Aho O, Niemelä M, Vilkki J, Kouri M, Brander A, Salonen O, Paetau A, Kallio M, Pyykkönen J, Jääskeläinen J.; Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. *Neurology.* 2001 May 22;56(10):1285-1290.
23. Armstrong CL, Hunter JV, Ledakis GE, Cohen B, Tallent EM, Goldstein BH, Tochner Z, Lustig R, Judy KD, Pruitt A, Mollman JE, Stanczak EM, Jo MY, Than TL, Phillips P.; Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy: initial prospective findings. *Neurology.* 2002 Jul 9;59(1):40-48.
24. Sherman JC, Colvin MK, Mancuso SM, Batchelor TT, Oh KS, Loeffler JS, Yeap BY, Shih HA; Neurocognitive effects of proton radiation therapy in adults with low-grade glioma. *J Neurooncol.* 2016 Jan;126(1):157-164.
25. Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, Iturria NL, Brown CA, O'Neill BP, Scheithauer BW, Dinapoli RP, Arusell RM, Curran WJ, Abrams R, Shaw EG. Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the folstein mini-mental state examination. *J Clin Oncol.* 2003 Jul 1;21(13):2519-2524.
26. Reijneveld Reijneveld JC, Taphoorn MJ, Coens C, Bromberg JE, Mason WP, Hoang-Xuan K, Ryan G, Hassel MB, Enting RH, Brandes AA, Wick A, Chinot O, Reni M, Kantor G, Thiessen B, Klein M, Verger E, Borchers C, Hau P, Back M, Smits A, Golfiopoulos V, Gorlia T, Bottomley A, Stupp R, Baumert BG.; Health-related quality of life in patients with high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol.* 2016 Nov;17(11):1533-1542.
27. Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, van der Ploeg HM, Grit J, Muller M, Postma TJ, Mooij JJ, Boerman RH, Beute GN, Ossenkoppele GJ, van Imhoff GW, Dekker AW, Jolles J, Slotman BJ, Struikmans H, Taphoorn MJ; Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet.* 2002 Nov 2;360(9343):1361-1368.
28. Douw L, Klein M, Fagel SS, van den Heuvel J, Taphoorn MJ, Aaronson NK, Postma TJ, Vandertop WP, Mooij JJ, Boerman RH, Beute GN, Sluimer JD, Slotman BJ, Reijneveld JC, Heimans JJ; Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol.* 2009 Sep;8(9):810-818.
29. Laack NN, Brown PD, Ivnik RJ, Furth AF, Ballman KV, Hammack JE, Arusell RM, Shaw EG, Buckner JC; North Central Cancer Treatment Group; Cognitive function after radiotherapy for supratentorial low-grade glioma: a North Central Cancer Treatment Group prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Nov 15;63(4):1175-1183.
30. Lebel C, Deoni S. The development of brain white matter microstructure. *Neuroimage* 2018 Jan 3; 1-12.
31. Gondi V, Hermann BP, Meththa MP, Tome WA; Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low grade adult brain tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2013 Feb 1;85 (2): 348-354.
32. 2015 Landelijke Richtlijn Intracranieel Meningeoom, versie 1.0. [Oncoline.nl](http://oncoline.nl)
33. KWF Pilot Infrastructue Initiatives (RUG 2017-8254) : Proton Therapy Research Infrastructure – ProTRAIT.
34. Eekers DB, In 't Ven L, Roelofs E, Postma A, Alapetite C, Burnet NG, Calugaru V, Compter I, Coremans IEM, Høyer M, Lambrecht M, Nyström PW, Romero AM, Paulsen F, Perpar A, de Ruyscher D, Renard L, Timmermann B, Vitek P, Weber DC, van der Weide HL, Whitfield GA, Wiggeraad R, Troost EGC; "European Particle Therapy Network" of ESTRO. The EPTN consensus-based atlas for CT- and MR-based contouring in neuro-oncology. *Radiother Oncol.* 2018 Mar 13. pii: S0167-8140(17)32768-8.
35. Lambrecht M, Eekers DBP, Alapetite C, Burnet NG, Calugaru V, Coremans IEM, Fossati P, Høyer M, Langendijk JA, Romero AM, Paulsen F, Perpar A, Renard L, de Ruyscher D, Timmermann B, Vitek P, Weber DC, van der Weide HL, Whitfield GA, Wiggeraad R, Roelofs E, Nyström PW, Troost EGC; work package 1 of the taskforce "European Particle Therapy Network" of ESTRO. Radiation dose constraints for organs at risk in neuro-oncology; the European Particle Therapy Network consensus. *Radiother Oncol.* 2018 May 17. pii: S0167-8140(18)30241-X.



## **Bijlage 1: Samenstelling werkgroep Landelijk Indicatie Protocol Protonentherapie (LIPP)**

Prof. dr. L.J. Boersma, *lid begeleidingscommissie*  
Hoogleraar radiotherapie, MAASTRO Clinic, Maastricht

Drs. I.E.M. Coremans, *lid werkgroep*  
Radiotherapeut, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Drs. D.B.P. Eekers, *lid werkgroep*  
Radiotherapeut, MAASTRO Clinic, Maastricht

Drs. Y. Klaver, *lid werkgroep*  
Radiotherapeut, Holland PTC, Delft

Prof. dr. J.A. Langendijk, *voorzitter begeleidingscommissie*  
Hoogleraar radiotherapie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Drs. A. Mendéz-Romero, *lid werkgroep*  
Radiotherapeut, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Drs. B. Oei, *lid werkgroep*  
Radiotherapeut, Verbeeten Instituut, Tilburg

Dr. ir. A. van der Schaaf, *lid begeleidingscommissie*  
Klinisch fysicus, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Prof. dr. M. van Vulpen, *lid begeleidingscommissie*  
Medisch directeur, Holland PTC, Delft

Drs. H.L. van der Weide, *lid werkgroep*  
Radiotherapeut, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Drs. R. Wiggenraad, *lid werkgroep*  
Radiotherapeut, MC Haaglanden, Den Haag

## Bijlage 2: ProTRAIT prospectieve dataregistratie voor primaire hersentumoren.

### ProTrait

#### Level I, II and III ASSESSMENTS clinical outcome

#### CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Variables	Time points						
	Baseline	Follow up after RT					
		12 months	2 years	5 years	10 years	15 years	
dd/mm/yyyy	dd/mm/yyyy	dd/mm/yyyy	dd/mm/yyyy	dd/mm/yyyy	dd/mm/yyyy		
<b>General</b>							
Performance Score	<a href="#">LIST</a>	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
Use of steroids	YES/NO	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
Use of anti-epileptic medication	YES/NO	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
<b>Relevant comorbidity / new events</b>							
Psychiatric		Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
Extracranial malignancy		Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
<b>Charlston Comorbidity Index items</b>							
Age	<a href="#">LIST / of overnemen Generiek?</a>		moet nog in overleg met Hans				
Myocardial infarction	YES/NO	Level 1					
Heart failure	YES/NO	Level 1					
Claudication intermittens or bypass in the legs	YES/NO	Level 1					
Aortic aneurysm	YES/NO	Level 1					
CVA	YES/NO	Level 1			Level 1	Level 1	Level 1
TIA	YES/NO	Level 1			Level 1	Level 1	Level 1
Dementia	YES/NO	Level 1					
Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	YES/NO	Level 1					
Connective Tissue Disease	YES/NO	Level 1					
Peptic Ulcer Disease	YES/NO	Level 1					
Liver Disease	<a href="#">LIST</a>	Level 1					
Diabetes mellitus	YES/NO	Level 1					
If yes: status DM	<a href="#">LIST</a>	Level 1					
Hemiplegia	YES/NO	Level 1					
Chronic Kidney Disease	<a href="#">LIST</a>	Level 1					
Solid tumor (none/ localized/ metastatic)	Based on "Focality" , in this list	Level 1					
Leukemia	Scored in Generic list: 'other CA?'	Level 1					
Lymphoma	Scored in Generic list: 'tumour site'	Level 1					
Aids	YES/NO	Level 1					
<b>Baseline tumor factors</b>							
Date of diagnosis (first pathology, otherwise radiologic)	dd/mm/yyyy	Level 1					
Histological confirmation	YES/NO	Level 1					
Histologic type	<a href="#">LIST</a>	Level 1					
If glioma: molecular IDH	<a href="#">LIST</a>	Level 1					
If glioma: molecular codeletion 1p/19q	<a href="#">LIST</a>	Level 1					
Differentiation (highest grade on PA)	<a href="#">LIST</a>	Level 1					
Laterality	<a href="#">LIST</a>	Level 1					
Focality	<a href="#">LIST</a>	Level 1					
Location primary lesion (multiple options allowed)	<a href="#">LIST</a>	Level 1					

Radiotherapy related factors			
<b>Planning phase</b>			
Reirradiation	YES/NO	Level 1	
Target volume	<a href="#">LIST</a>	Level 1	
Dose prescription	<a href="#">LIST</a>	Level 1	
Total dose prescribed to primary lesion	Gy	Level 1	
Fraction dose	Gy	Level 1	
Number of fractions	number	Level 1	
Volume CTV total	cc	Level 1	
If boost: Volume CTV boost	cc	Level 1	
Dose to OARs	<a href="#">LIST</a>	Level 1	
Robust treatment planning or PTV margin?	<a href="#">LIST</a>	Level 1	
If PTV margin: PTV margin used (x,y,z, in cm)	VALUE	Level 1	
Robustness evaluation performed	YES/NO	Level 1	
If yes: Robustness evaluation Translation value (x,y,z, in cm)	VALUE	Level 1	
If yes: Robustness evaluation range uncertainty	% / NA	Level 1	
If yes: Robustness evaluation rotation (pitch, roll, yaw)	VALUE / NA	Level 1	
Type of imaging	<a href="#">LIST</a>	Level 1	
Type of position correction	<a href="#">LIST</a>	Level 1	
Number of isocenters	VALUE	Level 1	
Dose engine	<a href="#">LIST</a>	Level 1	
If Monte Carlo: MC uncertainty	%	Level 1	
Treatment Technique	<a href="#">LIST</a>	Level 1	
<i>Photon related factors:</i>			
If Treatment Technique Photons: Radiotherapy technique	<a href="#">LIST</a>	Level 1	
<i>Proton related factors:</i>			
If Treatment Technique Protons: Radiotherapy technique	<a href="#">LIST</a>	Level 1	
Type of repainting	<a href="#">LIST</a>	Level 1	
Number of repainting's	VALUE	Level 1	
Type of beam absorber	<a href="#">LIST</a>	Level 1	
<b>Treatment phase</b>			
Date of first RT (actual)	dd/mm/yyyy	Level 1	
Date of last RT (actual)	dd/mm/yyyy	Level 1	
Total dose given tot primary lesion	Gy	Level 1	
<b>Other Treatment modalities</b>			
<i>Surgery</i>			
Date of (last) tumor surgery	dd/mm/yyyy	Level 1	
Extent of resection	<a href="#">LIST</a>	Level 1	
If meningioma: Simpson classification	<a href="#">LIST</a>	Level 2	
Total number of tumor surgeries	<a href="#">LIST</a>	Level 1	
<i>Chemotherapy</i>			
RT combined with systemic treatment?	YES/NO	Level 1	
Date of first chemotherapy	dd/mm/yyyy		Level 2
Date of last chemotherapy	dd/mm/yyyy		Level 2
Number of cycles given	number		Level 2
Type of chemotherapy	<a href="#">LIST</a>	Level 1	
Sequencing (multiple options allowed)	<a href="#">LIST</a>	Level 1	
Dose reduction?	YES/NO		Level 2
Total number of systemic treatment courses (incl. current)	number	Level 1	

Radiation-induced side effects according to the CTCAEv4.03							
<b>Hair</b>							
Alopecia	YES/NO			Level 1			
<b>Neurological</b>							
Epilepsy score	<a href="#">LIST</a>	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
Headache	CTCAEv4.0	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
Dizziness	CTCAEv4.0	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
Neurological function impairment	NANO scale	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
Dysgeusia	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2
Dysarthria	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2
Cranial nerve disorder (multiple options allowed)	<a href="#">LIST</a>	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2
CNS necrosis	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2
<b>Neurocognitive</b>							
Cognitive disturbance	CTCAEv4.0	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
Concentration impairment	CTCAEv4.0	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
Memory impairment	CTCAEv4.0	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
Neurocognitive function impairment	MOCA	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2
Neurocognitive function impairment	HVLT-R, TMT Part A/B, COWA	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
<b>Endocrinological</b>							
Endocrine problems (no blood test)	YES/NO	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
Endocrine replacement therapy (no blood test)	YES/NO	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
Abnormal thyroid hormone (blood test)	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2
Abnormal prolactin (blood test)	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2
Abnormal corticotrophin (blood test)	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2
Abnormal gonadotrophin (blood test)	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2
Abnormal growth hormone (blood test)	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2
<b>Visual and ocular</b>							
Vision problems	YES/NO	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
Dry eye	CTCAEv4.0	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
Eye pain	CTCAEv4.0	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
Retinopathy	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2
Keratitis	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2
Cataract	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2
Visual acuity disturbance (optic nerve disorder)	CTCAEv4.0	Level 3		Level 3	Level 3	Level 3	Level 3
Visual field defect (visual field test)	YES/NO	Level 3		Level 3	Level 3	Level 3	Level 3
Visual field defect (visual field test)	<a href="#">LIST</a>	Level 3		Level 3	Level 3	Level 3	Level 3
<b>Otological</b>							
Tinnitus	CTCAEv4.0	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
Vertigo	CTCAEv4.0	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
Hearing impaired (not enrolled in monitoring program)	CTCAEv4.0	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
Vestibular disorder	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2
Middle ear inflammation	CTCAEv4.0	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2
Hearing impaired (enrolled in monitoring program/audiometry)	CTCAEv4.0	Level 3		Level 3	Level 3	Level 3	Level 3
<b>Patient-reported outcome measures (PROM)</b>							
EUROQOL-5D (ADL)	questionnaire	Level 1		Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
EORTC QLQ-C30 (Quality of Life general)	questionnaire	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2
EORTC QLQ-BN20 (Quality of Life brain specific)	questionnaire	Level 2		Level 2	Level 2	Level 2	Level 2
<b>Tumor Follow Up</b>							
Local recurrence	YES/NO			Level 1			
If YES, date of local recurrence	dd/mm/yyyy			Level 1			
Regional recurrence	YES/NO			Level 1			
If YES, date of regional recurrence	dd/mm/yyyy			Level 1			
Distant metastases	YES/NO			Level 1			
If YES, date of distant metastases	dd/mm/yyyy			Level 1			
Date of last follow up	dd/mm/yyyy			Level 1			
Status at last follow up	<a href="#">LIST</a>			Level 1			
<b>Radiological Follow-up</b>							
Imaging changes	YES/NO	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
If imaging changes: new enhancement	YES/NO	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
If new enhancement: increased perfusion	YES/NO	Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	Level 2	Level 2
If imaging changes: radionecrosis	YES/NO	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1	Level 1
If imaging changes: white matter hyperintensities	<a href="#">LIST</a>	Level 3	Level 3	Level 3	Level 3	Level 3	Level 3
If imaging changes: cerebral atrophy	<a href="#">LIST</a>	Level 3	Level 3	Level 3	Level 3	Level 3	Level 3